

Melania Mikołajczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Rola melatoniny w cukrzycy typu 2

The role of melatonin in type 2 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Wykazano niekorzystny związek między pracą zmianową a zwiększonym ryzykiem występowania niektórych chorób przewlekłych. Dostępne dane wskazują na ważną rolę zaburzeń biologicznego rytmu okołodobowego w indukowaniu między innymi nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 (T2DM). Niniejszy artykuł jest przeglądem literatury dotyczącej wpływu zegara biologicznego, melatoniny, mutacji genów zegarowych oraz polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu receptora melatoniny na homeostazę glukozy w badaniach eksperymentalnych i klinicznych. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 136–143)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, rytm okołodobowy, melatonina, receptory melatoninowe

ABSTRACT

A negative relationship between shift work and an increased risk of some chronic diseases has been reported. Available data has shown that biological circadian rhythm disruption plays an important role in developing impaired glucose tolerance and type 2 diabetes (T2DM). This review article concerns the impact of the biological clock, melatonin, clock gene mutations and single nucleotide polymorphisms melatonin receptor gene on glucose homeostasis in experimental and clinical studies. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 136–143)

Adres do korespondencji:

lek. Melania Mikołajczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Parzęczewska 35, 95–100 Zgierz
Tel./faks: +48 (42) 714 45 51
e-mail: melania.mikolajczyk@umed.lodz.pl
Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 4, 136–143
Copyright © 2013 Via Medica
Nadesłano: 9.03.2013 Przyjęto do druku: 28.06.2013

tions and single nucleotide polymorphisms melatonin receptor gene on glucose homeostasis in experimental and clinical studies. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 136–143)

Key words: type 2 diabetes mellitus, circadian rhythm, melatonin, melatonin receptors

Wstęp

Cukrzyca, zwłaszcza typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), stała się obecnie ogromnym problemem zdrowotnym na świecie. Uwaga wielu badaczy skupia się na jeszcze dokładniejszym poznaniu czynników ryzyka i patomechanizmów prowadzących do rozwoju tej choroby oraz skutecznych sposobów jej zapobiegania i leczenia. W ostatniej dekadzie ukazały się liczne prace wskazujące na niekorzystny związek między pracą zmianową a zwiększonym ryzykiem występowania chorób przewlekłych, w tym T2DM [1]. Skłoniło to naukowców do skierowania uwagi na rolę zegara biologicznego i melatoniny — ważnego regulatora rytmów biologicznych — w procesach metabolicznych w organizmie człowieka. Do jeszcze większego zainteresowania tematem przyczyniły się niedawne odkrycia genetyczne związku między mutacjami genów zegarowych i receptora melatoniny a zwiększonym ryzykiem rozwoju T2DM.

Rytmy okołodobowe a metabolizm

Do najlepiej poznanych i najczęściej występujących rytmów biologicznych należą rytmy okołodobowe, które przebiegają w cyklach trwających około 24 godzin. W rytmie okołodobowym zmieniają się stężenia hormonów we krwi, aktywność lokomotoryczna (rytm sen–czuwanie), temperatura ciała, wrażliwość wzrokowa, koordynacja wzrokowo-ruchowa, ciśnienie tętnicze i szybkość akcji serca, ekspresja niektórych genów oraz aktywność wielu enzymów [2]. W odmierzaniu czasu w ciągu doby uczestniczy tak zwany kompleks

okołodobowy, w skład którego wchodzi: zegar biologiczny odpowiedzialny za wytwarzanie rytmu(-ów) biologicznego(-ych), szlaki doprowadzające sygnały środowiskowe do zegara oraz szlaki, którymi następuje przekazywanie rytmicznego sygnału(-ów) z zegara do struktur efektorowych organizmu. U ssaków naczelnym zegar biologiczny znajduje się w jądrach nadskrzyżowaniowych przedniej części podwzgórza (SCN, *suprachiasmatic nuclei*) [2].

Badania na zwierzętach

Wykazano, że naczelnym zegar biologiczny, znajdujący się w jądrach nadskrzyżowaniowych, odpowiada za generowanie 24-godzinny rytm stężenia glukozy we krwi szczurów, niezależnie od schematu karmienia. Do wzrostu glikemii dochodzi pod koniec okresu jasnego, przed początkiem aktywności zwierząt [3]. Wyniki badań la Fleur i wsp. sugerują, że naczelnym zegar biologiczny oprócz regulacji stężenia glukozy we krwi jest odpowiedzialny za dobowe zmiany tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę. Dobowa zmienność tolerancji glukozy nie wydaje się spowodowana zmianami w sekrecji insuliny w trzustce, ale wynika prawdopodobnie z dobowych wahań wrażliwości na działanie tego hormonu. Pozwala to przypuszczać, że naczelnym zegar biologiczny przygotowuje zwierzę do nadchodzącego okresu prowadzenia działalności przez 2 oddzielne mechanizmy: wzrost stężenia glukozy we krwi i wzrost tolerancji tkanek na glukozę [4]. Istota pracy zegara okołodobowego opiera się na utrzymaniu prawidłowej kontroli ekspresji i wzajemnych powiązań funkcjonalnych genów zegarowych. Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście genów zegarowych, przy czym u ssaków do podstawowych genów zegarowych zalicza się *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* i *Cry2* [2].

Wyniki badań na zwierzętach dowodzą, że szczególnie ważną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy odgrywają geny zegarowe *Clock* i *Bmal1*. Zaobserwowano, że ich inaktywacja tłumi dobowy profil stężenia glukozy i triglicerydów we krwi. U zwierząt pozbawionych genu *Bmal1* jest zniesiony ponadto proces glukoneogenezy. U osobników z mutacją genu *Clock* proces ten jest osłabiony. Nie jest zmieniona natomiast hormonalna odpowiedź organizmu na hipoglikemię indukowaną insuliną [5].

Turek i wsp. wykazali, że myszy z mutacją genu *Clock* zmieniały swój rytm i objętość przyjmowanych pokarmów. Zwierzęta stawały się otyłe oraz rozwijały inne cechy zespołu metabolicznego z hiperleptynią, hiperlipidemią, stłuszczeniem wątroby, hiperglukemią i hipoinsulinemią [6]. Kilka lat później grupa Marchewa i wsp. opublikowała na łamach czasopisma „Nature” wyniki badania na zwierzętach wskazujące, że trzustka

posiada własny zegar biologiczny. Badanie przeprowadzono na wyizolowanych komórkach β trzustki myszy zdrowych i z mutacją genów zegarowych z wykorzystaniem metody obrazowej bioluminescencji w czasie rzeczywistym. Komórki β trzustki myszy zdrowych emitowały światło o zmiennej długości przez okres około 24 godzin, zaś bioluminescencja komórek β trzustki myszy z mutacją genu *Clock* była pozbawiona dobowej zmienności, nawet po stymulacji forskoliną. Ponadto na wyizolowanych wyspach trzustkowych myszy oceniano 24-godzinny rytm transkryptów RNA zaangażowanych w wydzielanie insuliny i wzrost komórek β . Udowodniono, że myszy z mutacją genu *Clock* mają niższy poziom ekspresji genów *Clock* i *Bmal1*. Okazało się, że sekrecja insuliny była obniżona i nie odpowiadała na stymulację chlorkiem potasu. Nie dochodziło bowiem do indukowanej jonami potasu depolaryzacji błony komórkowej i egzocytozy insuliny. U myszy z mutacją genów *Clock* i *Bmal1* obserwowano upośledzoną tolerancję glukozy, mniejsze wydzielanie insuliny oraz nieprawidłowe wymiary i proliferację wysp trzustkowych, przy czym wartości tych parametrów pogarszały się z wiekiem zwierząt [7, 8].

Badania z udziałem ludzi

Wiadomo, że u ludzi naczelnym zegar biologiczny generuje 24-godzinny rytm stężenia glukozy we krwi. Do większej produkcji glukozy i zwiększonego zapotrzebowania na insulinę dochodzi przed podjęciem aktywności, odwrotnie niż u zwierząt, zazwyczaj w godzinach porannych. Zjawisko to zostało opisane jako zjawisko brzasku [9].

Wyniki badań z udziałem ludzi potwierdzają, że zakłócenie rytmu okołodobowego ma negatywny wpływ na przebieg procesów metabolicznych. Wskazują na to między innymi wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez Karlssona i wsp. na grupie 27 485 osób, zgodnie z którymi osoby pracujące w systemie zmianowym mają większą predyspozycję do rozwoju otyłości i zespołu metabolicznego [10].

Mocnych argumentów wspierających te obserwacje dostarczyła metaanaliza opublikowana w 2010 roku, oceniająca związek między pracą zmianową a ryzykiem rozwoju otyłości. Przeanalizowano wyniki 95 artykułów znajdujących się w bazach MEDLINE i Cochrane. Wniosek sformułowany na podstawie tej analizy potwierdził, że praca zmianowa jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości [11]. Okazało się ponadto, że zmniejszenie czasu snu zwiększa ryzyko wystąpienia nie tylko otyłości, ale również T2DM [1]. Badacze z uniwersytetu w Chicago przeprowadzili badanie ankietowe oceniające długość i jakość snu wśród chorych na T2DM. Zaobserwowano, że niedobór

lub niska jakość snu mogą wpływać niekorzystnie na kontrolę glikemii określaną odsetkiem hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) i zwiększać ryzyko rozwoju powikłań cukrzycowych [12].

Najnowsze wyniki, uzyskane z narodowego raportu zdrowotnego populacji amerykańskiej w latach 2007–2008, po raz pierwszy ukazują negatywny wpływ nie tylko krótkiego, ale i zbyt długiego czasu snu na stan zdrowia fizycznego i psychicznego. Wskazują również na zależność między krótkim czasem snu a zwiększoną ilością i zmniejszoną różnorodnością przyjmowanych pokarmów [13].

W badaniu doświadczalnym Scheera i wsp. przeprowadzonym na ludziach, którym sztucznie przesunięto rytm dobowy, obserwowano spadek stężenia leptyny, zwiększenie stężenia glukozy i insuliny oraz wzrost średniego ciśnienia tętniczego i zmniejszenie efektywności snu [14]. Potwierdzenie związku między zakłóconym rytmem okołodobowym a ryzykiem rozwoju otyłości i T2DM nasuwa pytanie o rolę melatoniny — ważnego regulatora rytmów biologicznych organizmu.

Melatonina

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest syntetyzowana z aminokwasu L-tryptofanu w pinealocytach szyszynki. Proces biosyntezy tego hormonu jest wyzwalany przez norepinefrynę i jest największy w godzinach nocnych, osiągając maksymalny poziom między godziną 2.00 a 4.00. W ciągu dnia stężenie melatoniny we krwi znacznie się obniża. Najważniejszym czynnikiem środowiska zewnętrznego regulującym syntezę melatoniny jest światło [2, 15]. Szyszynka nie jest wyłącznym miejscem syntezy melatoniny, obecność tej indolaminy stwierdzono także w tkankach oka, w mózdku, nabłonku dróg oddechowych, nerkach, komórkach śródbłonna, tarczycy, jajnikach, komórkach krwi i w układzie trawiennym. Pozaszyszynkowa produkcja melatoniny jest niezależna od wpływu światła [16].

Mechanizm działania melatoniny

Profil syntezy melatoniny w ciągu doby należy do najwyraźniejszych rytmów okołodobowych. W związku ze swym cyklicznym uwalnianiem melatonina jest uważana za regulator wielu rytmów biologicznych, między innymi cyklu sen/czuwanie i sekrecji hormonów [17]. Oprócz regulacji rytmów dobowych melatonina wykazuje różnokierunkowe działania na organizm zarówno za pośrednictwem receptorów, jak i niezależnie od nich [18]. Do działań tych należy wpływ na układ sercowo-naczyniowy i ciśnienie tętnicze [19], gospodarkę węglowodanową i tłuszczową oraz masę ciała [20, 21]. Melatonina wykazuje również działanie antyok-

sydacyjne [22], angiogenetyczne [23], przeciwzapalne i modulujące układ immunologiczny [24]. W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono roli melatoniny w gospodarce węglowodanowej. Zaobserwowano bowiem, że zarówno zwierzęta, jak i ludzie chorujący na T2DM mają niższe stężenie tego hormonu w surowicy [25].

Melatonina działa na komórki docelowe za pośrednictwem swoistych receptorów błonowych sprzężonych z białkami G: MT1, MT2 i MT3. Dwa pierwsze są obecne i aktywne w organizmie ssaków. Receptory melatoninowe MT1 (MTNR1A) oraz MT2 (MTNR1B) są zbudowane z 7 transbłonowych obszarów hydrofobowych o strukturze helikalnej, podobnie jak inne receptory zaklasyfikowane do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkami G. N-koniec białka jest umiejscowiony w przestrzeni międzykomórkowej, natomiast C-koniec receptora jest skierowany do wnętrza komórki [26–28]. Znana jest struktura genów dla receptorów MT1 i MT2. Ludzki gen kodujący receptor MT1 jest zlokalizowany na chromosomie 4., prążek q35.1, natomiast gen dla receptora MT2 znajduje się na chromosomie 11., prążek q21-22 [29]. Transdukcja sygnału z receptora następuje za pośrednictwem cykazy adenylationowej, a następnie przez 3',5'-cykliczny adenosynomonofosforan (cAMP). Odkryto również, że melatonina działa przez szlak cykazy guanylationowej, a następnie przez 3',5'-cykliczny guanosynomonofosforan (cGMP). Istnieją też dowody na udział szlaku fosfolipazy C typu β i inozytolotrifosforanu (IP3) w kaskadzie sygnałowej dla melatoniny [30]. W komórkach β trzustki szlaki sygnałowe z udziałem cAMP i cGMP hamują wydzielanie insuliny, zaś szlak sygnałowy z udziałem IP3 stymuluje jej wydzielanie [21, 31].

Melatonina działa nie tylko przez receptory w błonie komórkowej, ale i w jądrze komórkowym. Zalicza się je do tak zwanych sierocych receptorów jądrowych, czyli takich, dla których nie udało się jeszcze całkowicie udokumentować istnienia endogenego liganda [28, 32].

Zespół Peschke i wsp. w 2007 roku wykazał istnienie receptorów błonowych dla melatoniny w ludzkiej trzustce. Odnosił ponadto, że poziom ekspresji mRNA dla receptora MT1 jest 3–4-krotnie wyższy niż dla receptora MT2. Stwierdzono również, że różnica poziomów ekspresji mRNA dla obu receptorów w tkankach pobranych od pacjentów z T2DM była większa niż w tkankach pobranych od osób bez cukrzycy. W celu potwierdzenia obecności receptorów MT1 i MT2 w tkance trzustki użyto znakowanych przeciwciał specyficznych dla tych receptorów. Stwierdzono, że receptory dla melatoniny, z przewagą MT1, były zlokalizowane głównie w wyspach trzustkowych. Większą gęstość obu typów receptorów wykryto w wyspach trzustkowych chorych na T2DM niż osób bez cukrzycy [21, 33, 34]. Ten sam

zespół potwierdził obecność receptorów ROR α , RZR β i ROR γ w trzustce. Wykazano bowiem podwyższoną ekspresję mRNA dla ROR α i RZR β , jak również znacząco wyższą ekspresję mRNA dla ROR γ u pacjentów z T2DM [33]. W kolejnym badaniu nad receptorami jądrowymi przy użyciu metody immunohistochemicznej otrzymano wizualizację sygnału dla receptorów ROR α i ROR β z komórek α trzustki, zaś dla receptorów ROR γ — z komórek β trzustki [35].

Farmakokinetyka

Melatonina jest lekiem obecnym na rynku farmaceutycznym od wielu lat, dostępnym bez recepty, uważanym za bezpieczny i dobrze tolerowany. Stosowana jest wspomagająco w zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych (*jet lag syndrome*), u osób niewidomych oraz pracujących w systemie zmianowym. Melatonina występuje w postaci klasycznych tabletek (1, 3, 5 mg) oraz o przedłużonym uwalnianiu (2 mg).

Badania farmakokinetyczne wykazały, że lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, przy czym obecność pokarmu w żołądku opóźnia absorpcję, wydłużając czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi (Tmax), który dla melatoniny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2,6 godziny po posiłku i 1,6 godziny na czczo. Posiłek nie wpływa na stężenie maksymalne leku (Cmax) ani na pole pod krzywą stężeń (AUC). Parametry te zmieniają się jednak z wiekiem. W przedziale wiekowym 18–45 lat Cmax wynosi 500 pg/ml, zaś AUC około 3000 pg/ml \times godz. w porównaniu z grupą wiekową 55–65 lat, gdzie Cmax wynosi 1200 pg/ml, a AUC 6000 pg/ml \times godz. Maksymalne stężenie leku jest 3–4-krotnie wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami, z dużą zmiennością między przedstawicielami tej samej płci. Zmienność ta nie wpływała jednak na farmakodynamikę leku. Biodostępność bezwzględna melatoniny z klasycznych tabletek wynosi około 15%, w przypadku formy o przedłużonym uwalnianiu nie jest dokładnie znana. Stosunkowo mała i zmienna biodostępność wiąże się z efektem pierwszego przejścia leku przez wątrobę. Stopień wiązania z białkami krwi, głównie z albuminami, wynosi około 60%.

Melatonina jest metabolizowana w wątrobie przez izoenzymy CYP2C19, CYP1A1, CYP1A2 cytochromu P450. Półokres eliminacji wynosi 3,5–4 godzin. Jest wydalana z moczem w 98% w postaci nieaktywnych metabolitów, zaś w 2% w formie niezmienionej [36].

Melatonina i homeostaza glukozy

Badania na zwierzętach

Wpływ melatoniny na metabolizm glukozy nie jest do końca znany. U szczurów zegar biologiczny generuje 24-godzinny rytm stężenia glukozy z niższymi glikemi-

miami w okresie ciemności. Usunięcie szyszynki u tych gryzoni spowodowało zwiększenie glikemii w okresie ciemności, bez względu na to, czy spożywały one posiłki na żądanie, czy według zaplanowanego schematu [37]. Wyniki badań na szczurach potwierdzają obecność dobowego rytmu wydzielania insuliny niezależnego od wahań glikemii oraz obecność dobowego rytmu stężenia glukozy ze wzrostem glikemii na początku okresu ciemnego — aktywnego [38]. Ia Fleur i wsp. podawali melatoninę szczurom po pinealektomii. Stosowanie tego hormonu powodowało wzrost stężenia glukozy, a następnie insuliny. Wykazano ponadto, że suplementacja melatoniny u osobników pozbawionych szyszynki zmienia stężenie glukozy we krwi, nie jest jednak w stanie przywrócić dobowej rytmiki wydzielania hormonów regulujących homeostazę glukozy [37]. Picinato i wsp. potwierdzili, że codzienne, rytmiczne procesy wydzielania insuliny z wyizolowanych wysp trzustkowych zwierząt są całkowicie zmienione po usunięciu szyszynki. Obecność szyszynki wydaje się konieczna do prawidłowego synchronizowania dobowych rytmów metabolicznych, zwłaszcza związanych z gospodarką węglowodanów [39].

Rytm wydzielania insuliny jest odwrotny do rytmu wydzielania melatoniny, co może wskazywać na hamujący wpływ melatoniny na sekrecję insuliny. Zakłócenie rytmu wydzielania insuliny może więc prowadzić do rozwoju T2DM [40]. Hipotezę o hamującym wpływie melatoniny na sekrecję insuliny potwierdzili Peschke i wsp. [22, 41]. W innych badaniach nie potwierdzono tej zależności [42] lub wykazano stymulujący wpływ melatoniny na wydzielanie insuliny [43]. W eksperymencie na szczurach Goto-Kakizaki (model zwierzęcy cukrzycy typu 2) wykazano, że podawanie insuliny powodowało obniżenie stężenia noradrenaliny w osoczu. Amina ta jest uważana za najważniejszy aktywator syntezy melatoniny [26]. W kolejnych badaniach na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną zauważono, że obniżone stężenie insuliny korelowało z wyższym stężeniem melatoniny w surowicy krwi [44]. Badania Peschke i wsp. ostatecznie potwierdziły odwrotną zależność pomiędzy stężeniem melatoniny i insuliny. Wykazano bowiem, że podawanie melatoniny szczurom zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy powodowało u nich istotny spadek stężenia insuliny we krwi [45]. U szczurów LEW.1AR1-iddm (model zwierzęcy cukrzycy typu 1) hipoinsulinemia wiązała się ze zmniejszeniem masy ciała i wzrostem stężenia melatoniny w surowicy [46]. Należy jednak zaznaczyć, że u gryzoni najwyższe stężenia melatoniny stwierdza się w okresie ciemnym, który jest dla nich okresem aktywności i poszukiwania pokarmu, u ludzi natomiast w czasie snu — w okresie wolnym od przyjmowania pokarmów. Oznacza to,

że sygnalizacja wysyłana przez melatoninę może być inaczej odczytywana u gatunków aktywnych w nocy, a inaczej u człowieka, którego główna aktywność odbywa się w czasie dnia [47].

Badania z udziałem ludzi

Wyniki wskazują, że wpływ melatoniny na wydzielanie hormonów regulujących gospodarkę węglowodanów jest specyficzny gatunkowo. Wykazano, że melatonina hamuje sekrecję insuliny przez komórki β szczurów, stymuluje natomiast wydzielanie tego hormonu przez ludzkie komórki β wysp trzustkowych [48]. Synteza i sekrecja insuliny u zdrowych ochotników wykazuje zmienność dobową. Procesy te zwalniają w godzinach nocnych, stanowiąc mechanizm obronny przed niedocukrzeniem, zaś w ciągu dnia dynamicznie przyspieszają w odpowiedzi na rosnącą glikemię związaną z przyjmowaniem posiłków [49]. Wyniki badań na wyspach Langerhansa sugerują, że melatonina wykazuje bezpośrednie stymulujące działanie na komórki α wysp trzustkowych, prowadząc do wzrostu stężenia glukagonu. Pośrednio jest to przyczyną zwiększenia wydzielania insuliny z komórek β trzustki [48].

Melatonina a stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w patogenezie T2DM. Czynnikiem nasilającym ogólnoustrojowy stres oksydacyjny w T2DM jest hiperglikemia [50]. Zwiększony napływ glukozy do komórki zwiększa generowanie reaktywnych form tlenu w mitochondriach i zmniejsza aktywność endogennej obrony przeciwutleniaczy. W T2DM dochodzi do zwiększenia aktywności kilku niezależnych szlaków metabolicznych, takich jak autooksydacja monosacharydów, nasilenie nieenzymatycznej glikacji, aktywacja kinazy białkowej C i fosfolipazy A2, zwiększenie aktywacji wewnątrzkomórkowego szlaku polioliowego [51, 52]. Stres oksydacyjny pełni ważną funkcję nie tylko w patogenezie T2DM, ale także w rozwoju i progresji powikłań cukrzycowych [53].

Ze względu na udowodnione działanie antyoksydacyjne melatonina stała się potencjalnym kandydatem do podjęcia prób nad możliwością jej wykorzystania w terapii wspomagającej u chorych na cukrzycę. Niektórzy dowodzą, że jest ona silniejszym zmiataczem wolnych rodników niż witamina E i glutation [51]. W bezpośredniej reakcji neutralizuje wiele reaktywnych form tlenu i azotu, takich jak rodnik hydroksylowy, nadtlenek wodoru, anion nadtlenoazotynowy czy tlen singletowy. Wykazuje zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie działanie antyoksydacyjne, aktywując ponadtlenkową katalazę i peroksydazę glutationu. Jest to związane ze stymulującym wpływem na aktywność oraz

liczbę mRNA tych enzymów. Lek stymuluje ponadto syntezę glutationu, hamuje aktywność syntazy tlenu azotu — enzymu o właściwościach prooksydacyjnych. Ogranicza także generowanie reaktywnych form tlenu w łańcuchu oddechowym [23, 51, 54].

Zespół Montilla i wsp. zaobserwował, że podawanie melatoniny szczurom z wyindukowaną cukrzycą streptozotocynową wiązało się z obniżeniem wykładników stresu oksydacyjnego, glikemii, odsetka HbA_{1c} i stężenia lipidów [55]. Protekcyjne działanie melatoniny związane z działaniem antyoksydacyjnym zaobserwowano także w stosunku do komórek β trzustki oraz tkanek i narządów narażonych na rozwój powikłań cukrzycowych [56]. W badaniu na szczurach z wyindukowaną cukrzycą podawanie melatoniny powodowało obniżenie parametrów stresu oksydacyjnego, zaś w autopsyjnym badaniu nerek stwierdzano mniejsze uszkodzenie narządów niż u zwierząt, którym melatoniny nie podawano [57]. Niedawno opublikowane wyniki badań sugerują, że u szczurów z wyindukowaną cukrzycą leczenie melatoniną prowadziło do zmniejszenia stężenia markerów stresu oksydacyjnego i mniejszego nasilenia zmian degeneracyjnych w tkankach oka i mózgu [58].

Polimorfizm genu MTNR1B

Na przełomie lat 2008 i 2009 pojawiły się prace kilku niezależnych zespołów badawczych przeprowadzone na populacji europejskiej, wskazujące na związek między polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) genu MTNR1B a zwiększonym ryzykiem rozwoju T2DM [59–62]. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów w miejscu restrykcyjnym (rs) 10830963 znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia T2DM, powodując zaburzenia we wczesnej fazie wydzielania insuliny, oraz przyczynia się do szybszego pogorszenia funkcji wydzielniczej komórki β trzustki. Zauważono ponadto, że osoby bez cukrzycy posiadające ryzykowny allel oraz pacjenci z T2DM mają większą ekspresję mRNA dla MTNR1B. Zaobserwowano również, że melatonina hamuje zależne od glukozy wydzielanie insuliny ze sklonowanych komórek β trzustki [60]. Zespół Staigera i wsp. ocenił polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genu MTNR1B (rs10830962, rs4753426, rs12804291, rs10830963, rs3781638) u 1578 osób bez cukrzycy. Wykazano, że polimorfizm 3 pojedynczych nukleotydów: rs10830962, rs4753426 i rs10830963 wiąże się z wyższą glikemią na czczo oraz obniżoną sekrecją insuliny zarówno w doustnym, jak i dożylnym teście obciążenia glukozą [59]. Wyniki badań genetycznych w populacji chińskiej są rozbieżne. Ronn i wsp. przebadali ponad 2000 pacjentów z T2DM oraz bez cukrzycy i udokumentowali związek między SNP rs10830963 a zwiększonym ryzy-

kiem rozwoju T2DM [63]. Ling i wsp. przebadali zbliżoną kohortę osób z cukrzycą i bez cukrzycy, uzyskując odmienne wyniki. Stwierdzono korelację między SNP rs3781637 a zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy i dyslipidemii. Nie udowodniono jednak takiej zależności w odniesieniu do SNP rs10830963 [64].

Melatonina nowym lekiem na cukrzycę?

Niewiele badań dotyczy wpływu melatoniny na metabolizm człowieka. W 2010 roku Kozigród i wsp. opublikowali wyniki badania oceniającego skutki leczenia melatoniną pacjentów z zespołem metabolicznym. Do badania zakwalifikowano 30 chorych, u których 3-miesięczna modyfikacja stylu życia w zakresie diety i wysiłku fizycznego nie przyniosła poprawy. Grupę kontrolną stanowiło 33 zdrowych ochotników. U każdej osoby przed przystąpieniem do próby określano skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie glukozy i klasycznych frakcji lipidowych, białka C-reaktywnego, fibrynogenu oraz aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Pacjenci z zespołem metabolicznym przyjmowali melatoninę w dawce 5 mg raz dziennie wieczorem przez 2 miesiące. Wyniki uzyskane po zakończeniu próby wskazują na istotne statystycznie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz wybranych wykładników stresu oksydacyjnego. Nie odnotowano istotnych zmian pozostałych parametrów, w tym glikemii [65]. Garfinkel i wsp. oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania melatoniny u pacjentów z bezsennością i cukrzycą. Do badania zakwalifikowano 36 chorych, którzy otrzymywali melatoninę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz dziennie wieczorem. Poza oceną jakości snu badano glikemię na czczo, stężenie fruktozaminy, peptydu C, lipidów, HbA_{1c} oraz wybrane wykładniki stresu oksydacyjnego po 3 tygodniach i po 5 miesiącach leczenia. Po 3 tygodniach stosowania melatoniny zaobserwowano poprawę długości i jakości snu. Nie stwierdzono wówczas istotnych zmian w kontrolowanych parametrach laboratoryjnych. Natomiast po 5 miesiącach przyjmowania leku odnotowano istotne statystycznie obniżenie HbA_{1c} [66].

Grupa badaczy z uniwersytetu w Bagdadzie w 2006 roku opublikowała wyniki badań poświęconych zasadności leczenia T2DM melatoniną i cynkiem w skojarzeniu z metforminą. W jednym z nich oceniano, czy takie połączenie wpłynie na poprawę kontroli glikemii u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą. Do badania zakwalifikowano 46 chorych, którzy zostali przydzieleni do 3 grup. Pierwsza grupa otrzymywała metforminę w dawce 2550 mg/dobę, druga grupa dodatkowo melatoninę w dawce 10 mg/dobę oraz

cynk w dawce 50 mg/dobę, trzecia grupa otrzymywała tylko melatoninę w dawce 10 mg/dobę oraz cynk w dawce 50 mg/dobę. Badania wykonano po 30 i 90 dniach leczenia. Największą poprawę kontroli glikemii osiągnęli pacjenci z grupy 2. i 3. W obu tych grupach zanotowano obniżenie glikemii na czczo i glikemii po posiłku oraz zmniejszenie odsetka HbA_{1c} [67]. W drugim badaniu naukowcy zaobserwowali, że podawanie melatoniny i cynku samodzielnie lub w połączeniu z metforminą u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą poprawia również profil lipidowy i zmniejsza mikroalbuminurię [68].

Podsumowanie

Dotychczasowe badania dowodzą, że geny zegarowe odgrywają istotną rolę w homeostazie glukozy. Geny te są odpowiedzialne za prawidłowe generowanie rytmów okołodobowych, według których zmienia się sekrecja melatoniny. Rytm wydzielania tego hormonu decyduje o przebiegu szeregu procesów fizjologicznych organizmu, w tym przemiany węglowodanów. W badaniach z udziałem ludzi potwierdzono zależność między stężeniem melatoniny i insuliny, przy czym zależność ta ma charakter pośredni. Udowodniono także związek między polimorfizmem pojedynczych nukleotydów genu receptora melatoniny MT2 a zwiększonym ryzykiem rozwoju T2DM. W badaniach klinicznych zaobserwowano poprawę kontroli glikemii u chorych na T2DM, u których do dotychczasowego leczenia dołączono melatoninę. Nowe doniesienia uzasadniają kontynuowanie badań nad możliwością wykorzystania melatoniny w terapii wspomagającej cukrzycę.

Oświadczenie

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Buxton O.M., Cain S.W., O'Connor S.P. i wsp. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 129–143.
2. Zawilska J.B., Nowak J.Z. Rytm biologiczny — uniwersalny system odczytywania czasu. *Nauka* 2006; 4: 129–133.
3. la Fleur S.E., Kalsbeek A., Wortel J., Buijs R.M. A suprachiasmatic nucleus generated rhythm in basal glucose concentrations. *J. Neuroendocrinol.* 1999; 11: 643–652.
4. la Fleur S.E., Kalsbeek A., Wortel J., Fekkes M.L., Buijs R.M. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* 2001; 50: 1237–1243.
5. Rudic R.D., McNamara P., Curtis A.M. i wsp. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol.* 2004; 2: 377.
6. Turek F.W., Joshi C., Kohsaka A. i wsp. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043–1045.
7. Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D. i wsp. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010; 466: 627–631.

8. Marcheva B., Ramsey K.M., Bass J. Circadian genes and insulin exocytosis. *Cell Logist.* 2011; 1: 32–36.
9. Bolli G.B., De Feo P., De Cosmo S. i wsp. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984; 33: 1150–1153.
10. Karlsson B., Knutsson A., Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 747–752.
11. Antunes L.C., Levandovski R., Dantas G., Caumo W., Hidalgo M.P. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23: 155–168.
12. Knutson K.L., Ryden A.M., Mander B.A., van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1768–1774.
13. Grandner M.A., Jackson N., Gerstner J.R., Knutson K.L. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite* 2013; 64C: 71–80.
14. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 4453–4458.
15. Zawilska J.B., Nowak J.Z. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2: 127–136.
16. Bubenik G.A. Thirty years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 33–51.
17. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 383–410.
18. Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C., Pilar-Terron M., Flores L.J., Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv. Med. Sci.* 2007; 52: 11–28.
19. Krause D.N., Geary G.G., Doolen S., Duckles S.P. Melatonin and cardiovascular function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999; 460: 299–310.
20. Korkmaz A., Topal T., Tan D.X., Reiter R.J. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2009; 10: 261–270.
21. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 26–40.
22. Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J., Qi W.B., Karbownik M., Calvo J.R. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biol. Signals Recept.* 2000; 9: 137–159.
23. Pugazhenthi K., Kapor M., Clarkson A.M., Hall I., Appleton I. Melatonin accelerates the process of wound repair in full-thickness incisional wounds. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 387–396.
24. Reiter R.J., Calvo J.R., Karbownik M., Qi W.B., Tan D.X. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 917: 376–386.
25. Peschke E., Frese T., Chankiewicz E. i wsp. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *J. Pineal Res.* 2006; 40: 135–143.
26. von Gall C., Stehle J.H., Weaver D.R. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res.* 2002; 309: 151–162.
27. Jockers R., Maurice P., Boutin J.A., Delagrèze P. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154: 1182–1195.
28. Danielczyk K., Dzięgiel P. Receptory melatoninowe MT1 oraz ich rola w onkostatycznym działaniu melatoniny. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 425–434.
29. Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaughterhaupt S.A., Gusella J.F. Molecular characterization of a novel melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 8734–8738.
30. Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V. i wsp. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.* 2008; 85: 335–353.
31. Mulder H.F., Nagorny C.L., Lyssenko V., Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia* 2009; 52: 1240–1249.
32. Smirnov A.N. Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry* 2001; 66: 19–26.
33. Peschke E., Stumpf I., Bazwinsky I., Litvak L., Dralle H., Muhlbauer E. Melatonin and type 2 diabetes — a possible link? *J. Pineal Res.* 2007; 42: 350–358.
34. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 351: 152–166.
35. Muhlbauer E., Bazwinsky-Wutschke I., Wolgast S., Labucay K., Peschke E. Differential and day-time dependent expression of nuclear receptors RORα, RORβ, RORγ and RXRα in the rodent pancreas and inlet. *Mol. Cell Endocrinol.* 2013; 365: 129–138.
36. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf
37. la Fleur S.E., Kalsbeek A., Wortel J. i wsp. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J. Neuroendocrinol.* 2001; 13: 1025–1032.
38. Bizot-Espiard J.G., Double A., Guardiola-Lemaitre B. i wsp. Diurnal rhythms in plasma glucose, insulin, growth hormone and melatonin levels in fasted and hyperglycaemic rats. *Diabetes Metab.* 1998; 24: 235–240.
39. Picinato M.C., Haber E.P., Carpinelli A.R. i wsp. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. *J. Pineal Res.* 2002; 33: 172–177.
40. Peschke E., Peschke D. Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perfused rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1998; 41: 1085–1092.
41. Peschke E., Peschke D., Hammer T. i wsp. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro. *J. Pineal Res.* 1997; 23: 156–163.
42. Frankel B.J., Strandberg M.J. Insulin release from isolated mouse islets in vitro: no effect of physiological levels of melatonin or arginine vasotocin. *J. Pineal Res.* 1991; 11: 145–148.
43. Peschke E., Bach A.G., Muhlbauer E. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell. *J. Pineal Res.* 2006; 40: 184–191.
44. Peschke E., Wolgast S., Bazwinsky I., Pöncke K., Muhlbauer E. Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes. *J. Pineal Res.* 2008; 45: 439–448.
45. Peschke E., Schucht H., Muhlbauer E. Long-term enteral administration of melatonin reduces plasma insulin and increases expression of pineal insulin receptors in both Wistar and type 2-diabetic Goto-Kakizaki rats. *J. Pineal Res.* 2010; 49: 373–381.
46. Peschke E., Hofmann K., Bähr I. i wsp. The insulin–melatonin antagonism: studium in the LEW.1AR1-iddm rat (an animal model of human type 1 diabetes mellitus). *Diabetologia* 2011; 54: 1831–1840.
47. Peschke E., Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24: 829–841.
48. Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E. i wsp. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J. Pineal Res.* 2008; 44: 273–279.
49. Boden G., Ruiz J., Urbain J.L. i wsp. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: E246–E252.
50. Ceriello A. Acute hyperglycemia and active stress generations. *Diabet. Med.* 1997; 14: 45–49.
51. Kupczyk D., Rybka J., Kedziora-Kornatowska K., Kedziora J. Melatonina a stres oksydacyjny u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku podeszłym. *Pol. Merk. Lekarski* 2010; 28: 407–409.
52. Piconi L., Quagliaro L., Ceriello A. Oxidative stress in diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41: 1144–1149.

53. Kasznicki J., Kosmowski M., Sliwinska A. i wsp. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39: 8669–8678.
54. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17: 273–285.
55. Montilla P.L., Vargas J.F., Tunes I.F., Munoz de Agueda M.C., Valdelvira M.E., Cabrera E.S. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J. Pineal Res.* 1998; 25: 94–100.
56. Korkmaz A., Ma S., Topal T., Rosales-Corral S., Tan D.X., Reiter R.J. Glucose: a vital toxin and potential utility of melatonin in protecting against the diabetic state. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 349: 128–137.
57. Cam M., Yavuz O., Guven A., Ercan F., Bukan N., Ustündag N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Pineal Res.* 2003; 35: 212–220.
58. Gürpınar T., Ekerbiçer N., Uysal N., Barut T., Tarakçı F., Tuglu M.I. The effects of the melatonin treatment on the oxidative stress and apoptosis in diabetic eye and brain. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 498489.
59. Staiger H., Machicao F., Schäfer S.A. i wsp. Polymorphisms within the novel type 2 diabetes risk locus MTNR1B determine beta-cell function. *PLoS One* 2008; 3: 3962.
60. Lyssenko V., Nagorny C.L., Erdos M.R. i wsp. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat. Genet.* 2009; 41: 82–88.
61. Prokopenko I., Langenberg C., Florez J.C. i wsp. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat. Genet.* 2009; 41: 77–81.
62. Sparsø T., Bonnefond A., Andersson E. G allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycaemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes* 2009; 58: 1450–1456.
63. Rönn T., Wen J., Yang Z. i wsp. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals. *Diabetologia* 2009; 52: 830–833.
64. Ling Y., Li X., Gu Q., Chen H., Lu D., Gao X. A common polymorphism rs3781637 in MTNR1B is associated with type 2 diabetes and lipids levels in Han Chinese individuals. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 10: 27.
65. Koziróg M., Poliwczak A.R., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Sikora J., Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.* 2011; 50: 261–266.
66. Garfinkel D., Zorin M., Wainstein J., Matas Z., Laudon M., Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 307–313.
67. Hussain S.A., Khadim H.M., Khalaf B.H., Ismail S.H., Hussein K.I., Sahib A.S. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med. J.* 2006; 27: 1483–1488.
68. Kadhim H.M., Ismail S.H., Hussein K.I. i wsp. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *J. Pineal Res.* 2006; 41: 189–193.